Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung einer Fettembolie (FE) durch "essentielle" Cholin-Phospholipide

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Brigitte Roth

aus Nordhausen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung einer Fettembolie (FE) durch "essentielle" Cholin-Phospholipide

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Brigitte Roth

aus Nordhausen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 11.Dez. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P.Karlson
Referent: Priv.Doz. Dr.med. K.Hupe
Correferent: Prof. Dr.med. Dr.med.dent.habil. H.Heuser

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0010

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
A.	Einleitung	1
	1. Definition	1
	2. Häufigkeit und Letalität	1
	3. Ursachen	2
	4. Symptome	2
	5. Pathogenese	2
	6. Therapie	4
	7. Begründung der Arbeit	8
B.	Material und Methodik	8
	1. Tiermaterial	8
	2. Fettsubstanzen	8
	3. Testsubstanzen	9
	4. Versuchsreihen	9
	a) Kontrollversuche	9
	b) Therapieversuche	10
	c) Prophylaxeversuche	10
	d) Versuche mit Prophylaxe und Therapie	10
	5. Histologische Technik	11
	6. Beurteilung	11
C.	Ergebnisse und Beurteilung	12
	1. Kontrollversuche	12
	2. Therapieversuche	18
	3. Prophylaxeversuche	20
	4. Versuche mit Prophylaxe und Therapie	21
D.	Diskussion	23
E.	Zusammenfassung	31
F.	Literaturverzeichnis	33

A Einleitung

1. Die ständig größer werdende Zahl schwerer Verkehrsunfälle und der dadurch bedingte Anstieg von Fettembolien läßt die Fettembolie (FE) zu einem bedeutenden Problem in der Medizin werden.

   Es handelt sich bei der FE um eine intravasale Verschleppung von partikulärem Neutralfett in der Blutbahn in die Gefäße der Lunge (primäre FE) und die Organgefäße des großen Kreislaufs (sekundäre FE). Das Fett verlegt dabei Arterien und Kapillaren.

2. Die H ä u f i g k e i t der klinisch diagnostizierten FE-Fälle bei Unfallpatienten liegt nach FUCHSIG, HUPE und WEHNER etwa bei 1 % - 2 %. Dagegen wird eine FE im Obduktionsgut bei etwa 86,8 % der verstorbenen Unfallpatienten nachgewiesen (HUPE).

   Die L e t a l i t ä t wird angegeben mit 20 - 60 % (BROSS u. Mitarb., WEHNER). KARCHER berichtet, daß an seiner Klinik von 24 diagnostizierten Fällen nur 8 überlebten; TSCHERNE gibt von 25 FE-Fällen 18 Verluste an.

   Es ist umstritten, ob die FE als alleinige T o d e s u r s a c h e angesehen werden kann. Nach MOSER und WURNIG kann schon die primäre FE tödlich verlaufen. Dagegen behauptet KRÖNKE, daß Herz und Lungen stärkere Einengungen der Atemfläche und größere Stromhindernisse überwinden können, als sie normalerweise bei der FE vorkommen. Andere Autoren sind sich darüber einig, daß erst die sekundäre FE eine ernsthafte Gefahr darstellt (LENGGENHAGER, KRÖNKE). KOSLOWSKI beobachtete, daß von 56 obduzierten Fällen die FE als alleinige Todesursache zu betrachten war. Bei den anderen Fällen handelte es sich um mitwirkende oder nebensächliche

Befunde. Nach FUCHSIG ist bei 5,5 % obduzierter Unfallpatienten alleine eine FE für den Tod verantwortlich.

3. Die U r s a c h e n der FE sind sehr vielfältig. In erster Linie sind stärkere Traumen zu nennen, vor allem multiple Frakturen, dann aber auch Schädelhirntraumen, Weichteilquetschungen, Fettgewebszertrümmerungen. Weiterhin wird die FE beobachtet bei Osteosynthesen, Kontrakturstreckungen, Vergiftungen, allgemeinen Infektionen, hämolytischer Anämie, Nierenerkrankungen, Eklampsie und Grippepneumonie. NÖLLER berichtet sogar von einem Fall von FE nach Vakuumextraktion und Zangengeburt mit tödlichem Ausgang.

4. Die S y m t o m e der primären FE beruhen im wesentlichen auf der Einschränkung des Gasaustausches und einer Rechtsherzbelastung - also Dyspnoe, Zyanose, Hämoptoe, flacher beschleunigter Puls, Blutdrucksenkung unter 100 mmHg. Fast immer ist gleichzeitig ein Schock vorhanden. Die FE des grossen Kreislaufes ist charakterisiert durch Angstzustände, Erregungs- und Verwirrtheitszustände, evtl. ton.-klon. Krämpfe, Angiopathia retinae traumatica, Petechien besonders am Rumpf, Druckempfindlichkeit der Leber (nach OPPOLZER schon ein sehr frühes Symptom), oft auch Oligurie und Anurie und damit einhergehende Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Ebenso ist meistens ein Temperaturanstieg zu verszeichnen.

5. Die Vorstellungen über die P a t h o g e n e s e der FE sind äußerst mannigfaltig. So stellte man sich lange Zeit vor, das Fett stamme aus dem verletzten Knochenmark und werde von dort durch einen

erhöhten Druck im Markraum und dem Hämatom auf dem Blutwege in die Lungen transportiert (BUSCH, SCRIBA, FULAR u. KRAFT, LENGGENHAGER). Ebenso äußern sich MONTGOMERY, FISCHER, BÜCHNER und RAPPARORT, die ihre Theorien auf den Nachweis von Zellkomplexen des Knochenmarkes in den Lungen stützen. Solche Zellkomplexe kommen aber nach ASCHOFF und LUBARSCH auch bei anderen Erkrankungen vor.

REHN fand auf Grund von Druckmessungen am frakturierten Knochen herabgesetzte Druckwerte. KRÖNKE bestätigt das.

REHN stellt sich vor, daß das Fett infolge der vermehrten Wanddurchlässigkeit des intraossalen Venensystems von der Frakturstelle entfernt die Venenwand passieren kann.

KÜHNE dagegen stellte auf Grund von Versuchen mit Isotopen fest, daß das Fett im Bruchhämatom liegen bleibt.

Eine neue Überlegung war dann KRÖNKEs Theorie von der "Lipasenentgleisung", die er durch Experimente belegt. Danach ist das Blutfett mit an der Entstehung der FE beteiligt. Es kommt zu einer Entemulgierung des Blutfettes, wenn die geringen von der Frakturstelle anstürmenden Fettmengen die Leistungsfähigkeit des zellulären Aufnahmeapparates übersteigen und Lipase nun frei ins Blut gelangt. Sie wirkt dann nicht nur im Sinne einer Entemulgierung des Blutfettes, sondern setzt auch Fett aus den Depots frei, Andere Autoren wie STICH, KESSLER, LEIBE, KAMPRAD, PELTIER schließen sich dieser Theorie an. LECHNER wendet dagegen ein, daß durch diesen Mechanismus zu große Störungen im gesamten Fettstoffwechsel auftreten müßten, und SCHUBERTH

konnte in Rattenversuchen keine Erhöhung der Lipaseaktivität feststellen.

BROSS u. Mitarb. sind der Ansicht, daß dem Schockzustand nach einer Verletzung eine wichtige Rolle für die FE-Entstehung zukommt. Gleicher Meinung sind KOSLOWSKI, MOSER u. WURNIG und WEHNER. FUCHSIG konnte in Tierversuchen zeigen, daß die Ausschwemmungsrate eines Fettdepots in den Weichteilen - entsprechend dem durch ein Trauma aus den Zellen freigesetzten Körperfett - durch einen Schock stark beschleunigt wird.

Nach HOLCZABEK ergänzen sich die bisher genannten Theorien.

In letzter Zeit wird immer mehr den Plasmaeiweißkörpern und dem Mischungsverhältnis der Lipide selbst Beachtung geschenkt (NÖLLER). Die α- und β-Globuline sind nämlich die Vehikel der Lipoide im Blutplasma. HARTMANN u. FLECK kommen auf Grund einiger Versuche mit Hunden und Ratten zu dem Ergebnis, daß die Phosphatide den physikalisch-chemischen Zustand des Neutralfettes bestimmen; sie sprechen von "Schutzkolloidfunktion". Die eiweißgebundenen wasserlöslichen Lipoproteide gehen in die wasserunlösliche teilchenförmige Neutralfettphase über, wenn die Kapazität des Transportsystems überschritten ist (NÖLLER).

6. Aus den bisherigen Ausführungen läßt sich eine allgemeine Unsicherheit im gesamten Problem der FE erkennen. Diese dehnt sich auch auf die Therapievorschläge aus

   Auf Grund der Vorstellungen über die Pathogenese der FE lassen sich für die Therapie folgende

Forderungen aufstellen:

a) Verhinderung weiterer Fetteinschwemmung
b) Unterdrückung der Lipaseaktivität
c) Bekämpfung des Schocks
d) Lipolyse

ad a)
Durch möglichst frühzeitige und exakte Ruhigstellung des frakturierten Knochens wird einer weiteren Fetteinschwemmung vorgebeugt.

ad b)
Eine Besserung der Regulationsstörungen der fermentativen Vorgänge (Lipaseaktivität) erreicht KRÖNKE durch vegetative Blockade (Phenothiazine, Novocainamid und Antihistaminika). Die dabei auftretende Blutdrucksenkung findet der Autor erstrebenswert (so auch FULAR u. KRAFT). Die Idee der Hypotonie liegt in der Vorbeugung der sekundären FE.

ad c)
Die Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse wird im allgemeinen als äußerst wichtig angesehen (KARCHER, MOSER u. WURNIG, FUCHSIG, BROSS u. KOZUSZEK), da anscheinend erst der Schock die volle Entwicklung der FE fördert. Es wird zur Verbesserung der Mikrozirkulation "Rheomakrodex" empfohlen (MAGERL u. TSCHERNE, WEHNER) oder aber Dauertropfinfusionen mit Blut, Plasma und den allgemein gebräuchlichen Plasmaersatzmitteln. Diese Maßnahmen müssen durchgeführt werden, da MOSER u. WURNIG in Experimenten zeigen konnten, daß die Fettoleranz mit fallendem Blutdruck um 6o % abnimmt. Ebenso steht einem akuten Blutverlust von rund 1/5 des Gesamtvolumens eine Senkung der Fettoleranz um 5o % gegenüber (WEHNER).

ad d)
Um eine Emulgierung des in den Gefäßen abgelagerten Fettes zu erreichen, sind verschiedene Pharmaka empfohlen worden: tiefe Äthernarkose (HOSSLI u. GATTIKER, KARCHER), Gallensäuren (RAPPERT) - anwendbar war hier erst die Dehydrocholsäure (Decholin), während die Oxy- und Desoxycholsäure in vitro starke Hämolyse verursachten (GOLD) -,Hypophysenvorderlappenhormon (FLICK u. TRAUM) und Heparin (FUCHSIG, LASCH).

Die Therapie mit diesen Substanzen hat zum Teil Erfolge gebracht, aber nicht in ausreichendem Maße. So liegen die therapeutischen Dosen für Äther weit unter denjenigen, die zur Lösung von Fetten notwendig sind; Decholin hat eine zu große hepatotoxische Wirkung und der Einfluß von Heparin auf die Blutgerinnung ist zu groß, so daß man es bei Unfallverletzungen nicht anwenden kann (HUPE, BROSS u. KOZUSZEK).

In den letzten Jahren sind nun mit den sogenannten "essentiellen" Cholinphospholipiden ("Lipostabil") sehr gute klinische Erfahrungen gemacht worden (LECHNER, HOSSLI u. GATTIKER, ORLOWSKI u. TOMZA, BROSS u. Mitarb., LECHNER u. SCHUSTER, TSCHERNE, BROSS u. KOZUSZEK, MAGERL u. TSCHERNE).

Das "Lipostabil" der Firma Nattermann, Köln, enthält die biologisch äußerst aktive und die Fettverbrennung beschleunigende Substanz EPL. Durch die große Oberflächenaktivität besitzt sie eine starke Emulsionskraft (physiologische Emulgatoren). Gleichzeitig findet sich ein Fettklärungseffekt statt. Außerdem wird die Hyperkoagulabilität des Blutes -bewirkt durch eine Zunahme der Neutralfette - beeinflußt (LASCH, WEHNER). Cholinphospholipide sind Lösungsvermittler, die durch ihre gleichzeitig

vorhandenen lipophilen und hydrophilen Gruppen eine Anlagerung der Neutralfette an Eiweißkörper ermöglichen (LECHNER u. SCHUSTER).

Das "Lipostabil" soll langsam intravenös injiziert werden, da bei intramuskulärer Injektion Schmerzen auftreten. Für Verdünnungen sollen nur Zuckerlösungen angewandt werden. Mischspritzen sind zu vermeiden.

Tab. 1 gibt eine Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Fälle, die mit "Lipostabil" behandelt worden sind.

Autor	Proph. Anz.d. Pat.	Ther. Anz.d. Pat.	auf-getr. FE	Todesfälle Ther.	Todesfälle Proph. +Ther.	Bemerkungen
Lechner	31	4	1	1	0	Tod an Verletzg. d.A.anonyma
Rossli u. Gattiker		4		0		
Orlowski u. Tomza	259		0			
Bross u. Mitarb.	16		0			Pat. mit Marknagelung
Lechner u. Schuster		12		3		ungenügende Dosierung
Tscherne	4898		47		6	
Bross u. Kozuszek	357	12	0	0		
Magerl u. Tscherne	17	21	1	4	0	
Tscherne	18		1		0	Osteosynthesen

Tab. 1: Verteilung der aufgetretenen FE-Fälle bzw. Todesfälle von FE-Patienten unter LIPOSTABIL-Prophylaxe bzw. - Therapie bei verschiedenen Autoren.

7. Die Schwierigkeit in der Beurteilung der Wirksamkeit des "Lipostabil" aus diesen Fällen besteht aber darin, daß zusätzlich eine allgemeine Schocktherapie betrieben wurde und oft auch noch andere Medikamente zur Anwendung kamen. Um die Wirkung des Präparates am Menschen prüfen zu können, müßten Experimente durchgeführt werden, die aber das Leben des Patienten gefährden würden. Aus diesem Grunde ist man immer wieder auf den Tierversuch angewiesen.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich aus dem Tierversuch histologisch ein schnellerer Abbau oder eine Emulgierung des embolisierten Fettes nachweisen läßt. Zu diesem Zwecke haben wir Ratten intravenös Olivenöl oder Rattenfett injiziert und in 3 Versuchsreihen untersucht, wieweit der Fettabbau bei Behandlung mit "Lipostabil" bzw. EPL in Reinsubstanz vor sich geht:

I. bei alleiniger Therapie
II. bei alleiniger Prophylaxe
III. bei Prophylaxe und Therapie

B Material und Methodik

1. Tiermaterial:
Weiße weibliche Ratten vom Stamm Wistar-WU mit einem Körpergewicht von 2oo - 25o g (Zucht: S. Ivanovas, Kissleg/Allgäu)

2. Fettsubstanzen:
Olivenöl und Rattenfett; das Rattenfett wurde durch Auslassen und anschließende Filtration gewonnen. Wir haben diese Fettstoffe in einer Dosierung von o,2 ml pro Ratte, d.h. etwa o,8 - 1,o ml/kg Körpergewicht angewandt.

3. Testsubstanzen:

a) "Lipostabil" in Ampullenform der Firma Nattermann, Köln.
Es handelt sich dabei um Cholinphosphosäurediglyceridester (=EPL-Substanz) mit ca. 7o % essentiellen Fettsäuren (im wesentlichen Linol-Linolen- und Ölsäure und etwa 15 % gesättigte Fettsäuren). Außerdem sind in einer Ampulle (5ml) enthalten:

o,55 mg Vit. E-Acetat
2,o mg Vit. B6
o,78 mg Natrium-Adenosin-5-monophosphat
1,o mg Natrium-Nicotinat

Wir haben das Präparat in einer Einzeldosis von 1,25 ml pro Kilogramm Körpergewicht, das sind o,25 ml pro Ratte, intraperitoneal injiziert.

b) EPL-Substanz in Reinsubstanz, ohne die im "Lipostabil" enthaltenen Zusätze, hergestellt von der Firma Nattermann, Köln. Dosierung und Applikationsart waren die gleichen wie bei "Lipostabil".

4. Versuchsreihen:

a) Kontrollversuche:

Damit eine Aussage über die Wirksamkeit des Präparates gemacht werden kann, haben wir zunächst einer Gruppe von 12 Ratten je o,2 ml Olivenöl, einer zweiten gleich großen Gruppe je o,2 ml Rattenfett intravenös in die Schwanzvene injiziert. Nach 3 Tagen wurden jeweils der Hälfte der Tiere aus beiden Gruppen die Organe Lunge, Leber und Niere entnommen und in 4%igem neutralem Formalin fixiert. Nach 7 Tagen wurden die restlichen Tiere getötet und die Organe in gleicher Weise behandelt.

b) Versuchsreihe I (Therapie) :

aa) 12 Ratten wurden jeweils o,2 ml Olivenöl, weiteren 12 Ratten o,2 ml Rattenfett intravenös injiziert. Dazu bekamen die Tiere am Tage der Fettinjektion und an den darauffolgenden Tagen je o,25 ml "Lipostabil" intraperitoneal. Nach 3 Tagen und nach weiteren 4 Tagen wurde jeweils die Hälfte der Tiere aus beiden Gruppen getötet und die Organe Lunge, Leber und Nieren entnommen und in 4%igem neutralem Formalin fixiert.

bb) Zur Testung der reinen EPL-Substanz diente die gleiche Versuchsanordnung und Dosierung.

c) Versuchsreihe II (Prophylaxe) :

aa) 24 Ratten bekamen zweimal täglich in einem Abstand von etwa 6 Std. o,25 ml "Lipostabil" intraperitoneal über einen Zeitraum von 3 Tagen. Nach der 2. Injektion des 3. Tages bekam die Hälfte der Tiere je o,2 ml Olivenöl intravenös, die übrigen Tiere je o,2 ml Rattenfett intravenös. 3 Tage nach der Fettinjektion wurde wieder je die Hälfte der mit Olivenöl und Rattenfett behandelten Tiere getötet und die entsprechenden Organe entnommen. Den Rest der Tiere töteten wir nach dem 7. Tage.

bb) Der gleiche Versuch wurde mit zweimal täglich o,25 ml EPL-Substanz wiederholt.

d) Versuchsreihe III (Prophylaxe und Therapie) :

aa) Zunächst bekamen wieder 24 Ratten zweimal täglich o,25 ml "Lipostabil" in einem Abstand von etwa 6 Std. Am 3. Tage nach der 2. Lipostabilinjektion injizierten wir wieder der Hälfte der Tiere o,2 ml Olivenöl, den restlichen

0,2 ml Rattenfett. 3 und 7 Tage nach der Fettinjektion töteten wir jeweils die Hälfte der Tiere aus beiden Gruppen, entnahmen die zu untersuchenden Organe und fixierten sie in neutralem Formalin.

bb) Der gleiche Versuch wurde mit EPL-Substanz durchgeführt.

5. H i s t o l o g i s c h e T e c h n i k

Etwa 5 u dicke Gefrierschnitte der einzelnen Organe (Lunge, Leber, Niere) wurden mit Sudan III angefärbt und in Kaiser's Glycerin Gelatine eingedeckt.

6. Die B e u r t e i l u n g erfolgte aus dem Verhalten der Tiere in den einzelnen Versuchsreihen und der lichtmikroskopischen Betrachtung der histologischen Präparate, wobei der Emulsionsgrad und die Fettmenge beurteilt wurden. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit den Kontrollversuchen verglichen. die Fettmenge in den einzelnen Präparaten von Lunge und Leber wurde im Blindversuch aus dem optischen Eindruck durch Bewertungszahlen von 1 - 10 beschrieben, wobei wir die Zahl 10 für Präparate einsetzten, die voll Fetttröpfchen waren und geringere Fettmengen durch entsprechend kleinere Zahlen ausdrückten. Da das Fett in der Niere in den Glomerula zurückgehalten wird, kann man hier durch Auszählen der Fett enthaltenden Glomerula (jeweils 100) genauere Werte bekommen. Den Grad der Fettablagerung in den einzelnen Glomerula kann man dabei vernachlässigen, da sich zeigte, daß bei geringerer Fettablagerung auch die Anzahl der Fett enthaltenden Glomerula entsprechend abnimmt. Aus den einzelnen

nen Werte in den verschiedenen Versuchsgruppen errechneten wir die Mittelwerte und Standardabweichungen.

C. Ergebnisse und Beurteilung

Der mittlere Fettgehalt aller 4 Versuchsreihen ist in Tab. 2 (sh. S. 13) zusammen mit der Standardabweichung aufgeführt. Die Abbildungen 1, 2 und 3 zeigen die Verhältnisse in Form von graphischen Darstellungen. Tab. 3 (sh. S. 14) gibt einige Beispiele von Versuchsprotokollen wieder.

1. Kontrollversuche:

Nach der Fettinjektion zeigten alle Tiere schon nach 1 - 2 Minuten deutliche Symptome einer FE. Am auffälligsten war eine ausgeprägte Schnappatmung. Die Tiere drängten sich in einer Ecke des Käfigs zusammen und hockten oder lagen sogar apathisch auf dem Boden. Einige hatten Blut an den Nasenflügeln. Eine Ratte bekam klonisch-tonische Krämpfe, erholte sich aber wieder nach etwa einer Minute. Nach 1/4 bis 1/2 Std. normalisierte sich der Zustand der Ratten wieder; es blieb nur noch eine geringe Benommenheit. Aus der Gruppe der Ratten, die Olivenöl erhalten hatten, waren am nächsten Morgen von 12 Ratten 8 gestorben; in der mit Rattenfett behandelten Gruppe von 12 Ratten 3.

Wir haben dann nochmals 12 Ratten Olivenöl injiziert (Symptome waren die gleichen wie oben; eine Ratte starb 5 Minuten nach der Fettinjektion unter klonisch-tonischen Krämpfen) und 5 Ratten mit Rattenfett behandelt (eine Ratte war am nächsten Morgen gestorben).

		Olivenöl			Rattenfett		
		LU	LE	NIE	LU	LE	NIE
Lipostabil 3 Tage	Ther.	7,6 ±2,25	1,2 ±1,47	4,7 ±2,23	6,4 ±3,04	4,3 ±3,34	4,3 ±2,48
	Proph.	6,3 ±2,03	2,3 ±1,1	2,7 ±1,97	3,6 ±1,02	1,0 ±2,0	1,8 ±0,75
	Proph. +Ther.	5,5 ±1,12	2,0 ±0	2,2 ±0,4	4,0 ±0,76	0,7 ±0,75	2,2 ±1,22
Lipostabil 7 Tage	Ther.	3,5 ±0,5	1,5 ±0,5	2,2 ±1,6	2,4 ±0,49	1,4 ±0,8	4,0 ±2,68
	Proph.	2,3 ±1,47	1,0 ±0,75	0,2 ±0,4	1,5 ±1,12	0,2 ±0,37	1,3 ±1,37
	Proph. +Ther.	3,8 ±1,21	1,3 ±0,75	0 ±0	2,5 ±0,5	0 ±0	0,2 ±0,37
EPL 3 Tage	Ther.	7,2 ±1,57	1,3 ±1,37	2,8 ±2,27	5,6 ±3,26	0,4 ±0,49	3,6 ±3,32
	Proph.	6,2 ±1,87	3,3 ±1,97	2,8 ±1,57	4,8 ±1,94	2,2 ±1,48	3,2 ±1,47
	Proph. +Ther.	4,0 ±1,0	2,0 ±1,16	1,2 ±0,67	2,7 ±0,75	0,3 ±0,75	0,7 ±0,47
EPL 7 Tage	Ther.	3,3 ±1,37	1,7 ±0,95	0,8 ±0,9	1,3 ±0,47	1,2 ±0,87	2,7 ±1,37
	Proph.	2,8 ±0,69	1,8 ±1,34	0,7 ±0,47	1,0 ±0	0,8 ±0,4	0,4 ±0,49
	Proph. +Ther.	2,5 ±0,5	1,7 ±0,74	0 ±0	1,7 ±0,47	0 ±0	0,5 ±0,76
Kontrolle	3 Tage	5,8 ±1,44	3,3 ±1,49	3,3 ±1,49	6,5 ±1,17	3,8 ±1,75	5,8 ±1,57
	7 Tage	3,4 ±0,49	1,2 ±0,97	0,8 ±0,4	1,0 ±0	1,2 ±0,91	1,0 ±0,82

T a b . 2 : Mittlere Fettmenge der einzelnen Versuchsreihen in den histologischen Präparaten von Lunge, Leber und Niere, angegeben mit Bewertungszahlen von 1 - 10. (Siehe auch Versuchsprotokolle Tab. 3)

LUNGE

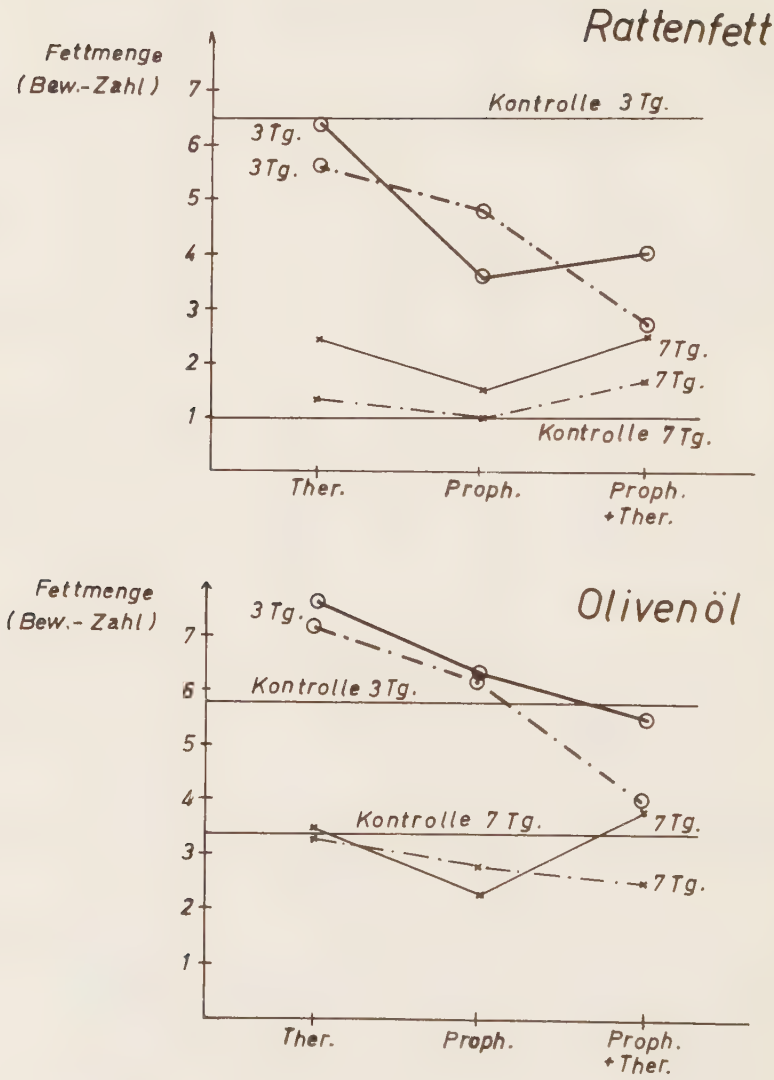

Abb. 1: mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1 bis 10

Lipostabil
EPL
⊙ 3 Tage-Werte
× 7 Tage-Werte

NIERE

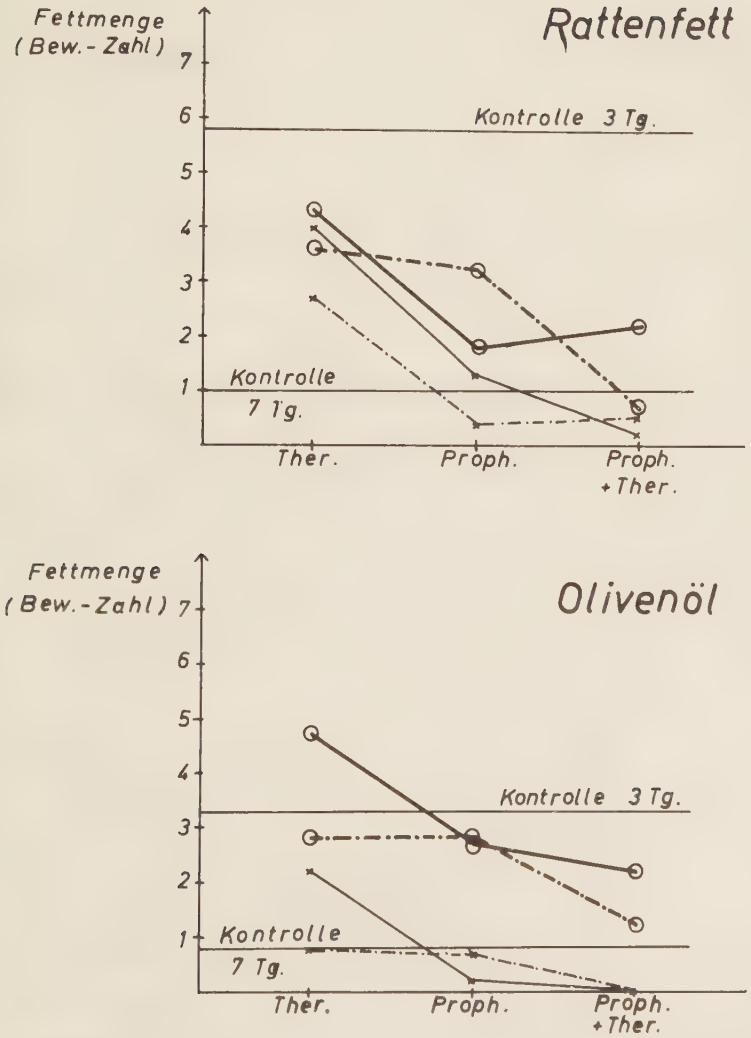

Abb. 2: mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1 - 10

——— Lipostabil
—·—·— EPL
⊙ 3-Tage-Werte
× 7-Tage-Werte

LEBER

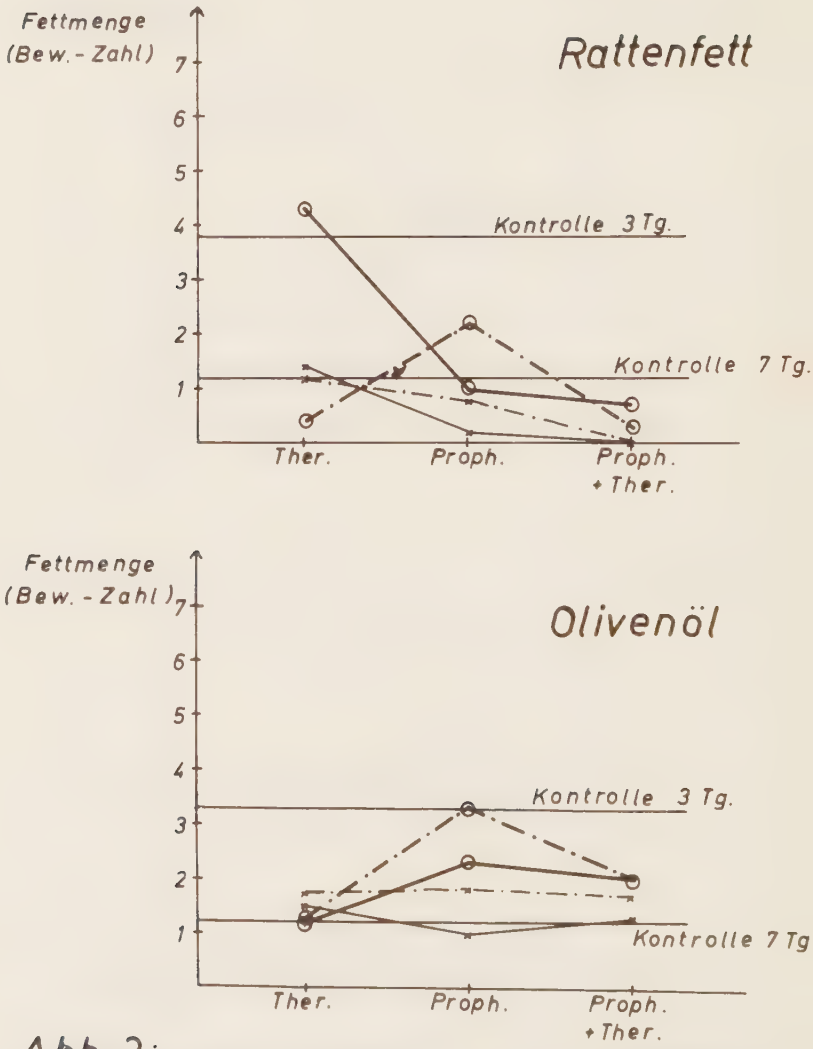

Abb. 3: mittlere Fettmenge in den Präparaten der einzelnen Versuchsgruppen, bewertet mit Zahlen von 1-10

——— Lipostabil
—·—·— EPL
⊙ 3-Tage - Werte
· 7-Tage-Werte

Ratte Nr.	Lunge	Leber	Niere	Ratte Nr.	Lunge	Leber	Niere
49	1o	8	5	73	2	o	1
5o	9	7	5	74	paravenös		
51	paravenös			75	1o	o	8
52	7	2	6	76	4	1	2
53	3	o	1	77	9	1	7
54	3	fehlt	o	78	3	o	o
Mittel-wert	6,4	4,3	3,4	Mittel-wert	5,6	o,4	3,6
Stand.-Abweichg.	±3,o4	±3,34	±2,48	Stand.-Abweichg.	±3,26	±o,49	±3,32

Tab. 3a: Versuchsprotokolle
links: Fettmenge in den einzelnen Präparaten von 6 Ratten bei einer Therapie einer experimentellen Rattenfett-Embolie mit "Lipostabil" über 3 Tage.
rechts: der gleiche Versuch mit EPL.

Ratte Nr.	Lunge	Leber	Niere
115	7	1	4
116	7	4	8
117	8	4	6
118	7	5	7
119	5	5	6
12o	5	4	4
Mittel-wert	6,5	3,8	5,8
Stand. Abweichg.	±1,17	±1,75	±1,57

Tab. 3b: Versuchsprotokoll
Fettmenge des Kontrollversuchs, in dem nur o,2 ml Rattenfett injiziert wurde und die Ratten nach 3 Tagen getötet wurden.

H i s t o l o g i s c h e A u s w e r t u n g :

Die Verteilung und die Tropfengröße ist bei Olivenöl und Rattenfett im großen und ganzen gleich bis auf einige unwesentliche Abweichungen, die sich aber auch innerhalb einer einzelnen Gruppe von 6 Ratten zeigen.

Lunge:

3 T a g e nach Fettinjektion sehr viel Fett im Lungengewebe, sehr große Tropfen, wenig mittelgroße Tropfen; in den feinen Kapillaren fast kein Fett; Gefäßlumina nicht immer völlig ausgefüllt, oft mehrere kleinere wandständige Tropfen (Abb. 4 a und b, sh. S. 16).

7 T a g e nach Fettinjektion Abnahme des Fettgehaltes bei Rattenfett stärker (nur noch einige kleinere Tropfen) als bei Olivenöl (hier findet man außerdem an einigen Stellen eine Fettaufnahme in Alveolarepithelien).

Niere:

Fett-Tropfen vorwiegend in den Glomerula, ab und zu Tropfen in den Tubulusepithelien und seltener in den Markkegelgefäßen (Abb. 5).

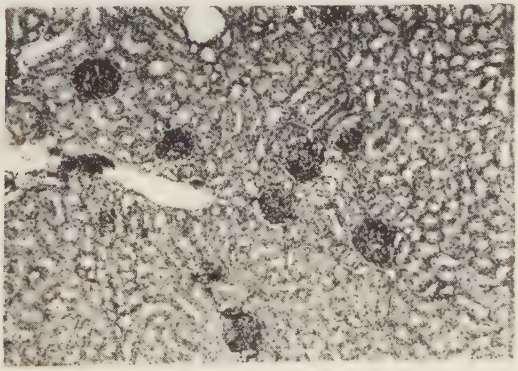

Abb. 5: Kontrollversuch; Verteilung des Fettes in der Niere

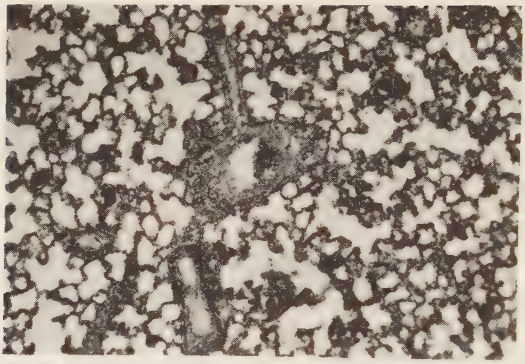

Abb 4a: Kontrollversuch;
Verteilung des Fettes im Lungengewebe

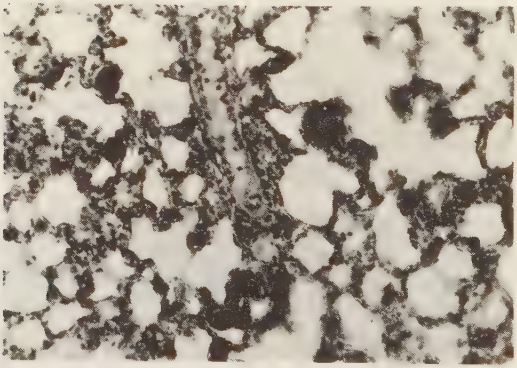

Abb 4b: Vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 4a

Im Rattenfettversuch sehr viel Fett in Form großer Tropfen nach 3 Tagen; starke Abnahme nach 7 Tagen. Im Olivenölversuch liegt der 3-Tage-Wert niedriger als der des Rattenfettversuches.

Leber:
Einige Kapillarembolien, vorwiegend in den periportalen Felder; von Kupffer'sche Sternzellen in der Peripherie der Leberläppchen stark mit Fett gefüllt; in einigen Präparaten kleintropfige acinoperiphere Leberzellverfettung (seltener mittelgroße Tropfen) (Abb. 6).

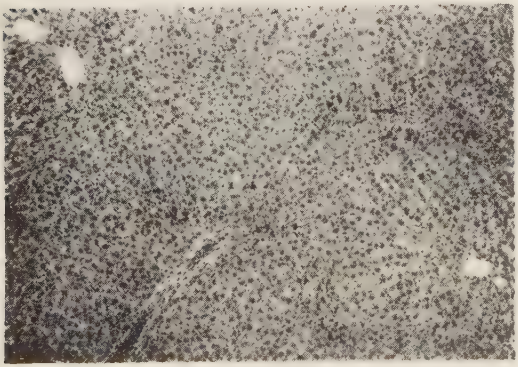

Abb. 6 : Kontrollversuch;
Verteilung des Fettes in der Leber

Beurteilung

Nach intravenöser Injektion von Olivenöl oder Rattenfett zeigten die Ratten innerhalb von 1 - 2 Minuten deutliche Symptome einer FE mit Schnappatmung, Apathie und zum Teil Blutaustritt aus der Nase. Sie erholten sich in etwa einer halben Stunde.

Das Fett verteilt sich auf alle untersuchten Organe, wobei die Lunge am stärksten betroffen ist. Die Fett-Tropfen sind recht groß. Der Fettabbau geht innerhalb von 7 Tagen von Werten um 3 - 6 auf Werte um 1 herab. Von 39 Ratten starben 13, davon im Olivenölversuch 9 und im Rattenfettversuch 4.

2. Therapieversuche:

Das Verhalten der Ratten war das gleiche wie im Kontrollversuch. In dieser Versuchsreihe ist nur 1 Ratte gestorben (nach dem 1. Tag).

Histologische Auswertung:

In den einzelnen Untergruppen, d.h. a) Einwirkung von Lipostabil auf Rattenfett, b) von EPL auf Rattenfett, c) von Lipostabil auf Olivenöl, d) von EPL auf Olivenöl zeigt sich hinsichtlich der Verteilung und der Teilchengröße des Fettes kein nennenswerter Unterschied.

Lunge:
Verglichen mit den Kontrollversuchen läßt sich in allen 4 Untergruppen feststellen, daß entweder der Fettgehalt gleich geblieben ist oder aber sogar noch zugenommen hat. Die Fett-Tropfen sind über das ganze Gewebe bis in alle feinen Kapillaren verteilt. Es finden sich vorwiegend feine Tropfen und wenig mittelgroße.

Niere:

Eine Abnahme des Fettes gegenüber dem Kontrollversuch zeigt sich nur bei Rattenfett und 3-tägiger Therapie; alle übrigen Werte liegen gleich hoch oder höher als die Kontrollwerte. Die Tropfengröße ist kaum verändert; es finden sich nicht ganz so viele dicke Tropfen im einzelnen Glomerulum wie im Kontrollversuch (Abb. 7). Nach 7-tägiger Behandlung sind sie kleiner und nicht so zahlreich.

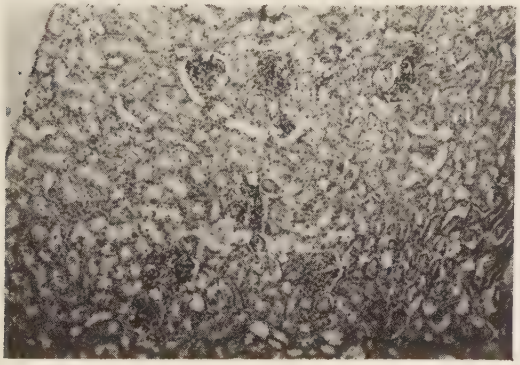

Abb. 7 : Therapieversuch;
Verteilung des Fettes in der Niere
nach 3-tägiger Behandlung mit "Lipostabil"

B e u r t e i l u n g

Die Ratten hatten nach der Fettinjektion ebenso starke Zeichen einer FE wie im Kontrollversuch. Gestorben ist eine Ratte. Im großen und ganzen läßt sich eine nur geringe Fettabnahme nach 3 Tagen (bei Olivenöl eher Zunahme, ausgenommen die Leber) feststellen; sie ist am stärksten ausge-

prägt in der Niere beim Rattenfettversuch, in der Leber sowohl beim Rattenfett- als auch beim Olivenölversuch. Die 7-Tage-Werte sind gegenüber den Kontrollwerten unverändert bzw. erhöht. In der Lunge erkennt man deutlich eine feinere Emulgierung des Fettes, wobei die Verteilung sich auf das ganze Präparat ausdehnt.

3. P r o p h y l a x e v e r s u c h e :

Ein bis zwei Minuten nach der Fettinjektion setzte bei den Ratten eine Dyspnoe ein, die nicht so stark war, wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Tiere hockten etwas benommen im Käfig, zeigten aber nicht die starke Apathie wie im Kontroll- und Therapieversuch. Es traten auch keine Blutungen aus der Nase auf. Die Erscheinungen klangen durchweg nach 1/4 Std. ab. Es starb keine Ratte.

H i s t o l o g i s c h e A u s w e r t u n g :

Lunge:
Eine Fettabnahme gegenüber den Kontrollversuchen ist nur im Rattenfettversuch nach 3 Tagen und im Olivenölversuch nach 7 Tagen festzustellen. Die übrigen Werte sind gering erhöht. Die Verteilung des Fettes entspricht etwa dem Therapieversuch; besonders bei Rattenfett treten im 3-Tage-Versuch größere Tropfen auf.

Niere:
Starke Fettabnahme im Rattenfettversuhc nach 3 Tagen, in den übrigen Gruppen geringere Fettabnahme. Die Fett-Tropfen sind sehr klein und weniger zahlreich; zum Teil sieht man in der Glomerula Fettsubstanz in Form von Schleiern. Im 3-Tage-Olivenölversuch sind in einigen Präparaten

in den Tubulus-Epithelien verhältnismäßig viele Fett-Tropfen zu finden.

Leber:
Auch hier starke Fettabnahme im 3-Tage-Rattenfettversuch; gegenüber den bisherigen Versuchsgruppen ebenfalls eine Abnahme im 7-Tage-Versuch. Bei Olivenöl nur geringe Senkung der Fettwerte, zum Teil sogar Zunahme. Bis auf den Versuch mit Rattenfett und "Lipostabil" liegen die Prophylaxewerte für 3 Tage aber höher als die Therapiewerte.

B e u r t e i l u n g

Die Symptome der FE waren bei den Ratten nach der Fettinjektion wesentlich schwächer ausgeprägt als im Kontroll- und Therapieversuch. Die Fettabnahme ist in allen Organen im Rattenfettversuch nach 3 Tagen beträchtlich, im Olivenölversuch weniger stark ausgeprägt. Die 7-Tage-Werte liegen meistens in der Größenordnung der Kontrollwerte. Es fällt auf, daß in der Niere eine starke Emulgierung des Fettes stattgefunden hat, da sich sehr oft nur noch Fettschleier in den einzelnen Glomerula befinden.

4. V e r s u c h e m i t P r o p h y l a x e u n d T h e r a p i e :

Die Symptome waren bei den Ratten nach der Fettinjektion die gleichen wie im Prophylaxeversuch.

Lunge:
Starker Fettabfall im Rattenfettversuch nach 3 Tagen; nach 7 Tagen nicht unbedeutender Anstieg der Fettmenge. Im Olivenölversuch nur geringer Fettabfall. Das Fett ist in feinen Tröpfchen über das

ganze Präparat verteilt (Abb. 8).

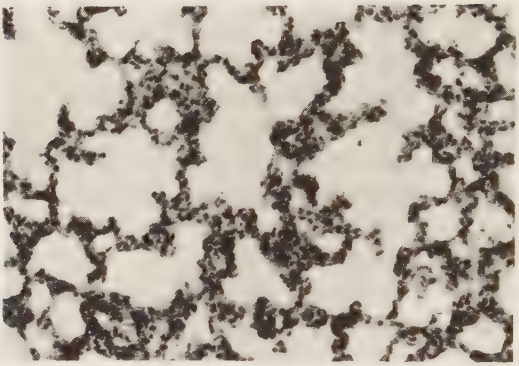

Abb. 8 : Verteilung des Fettes in der Lunge nach 3tägiger Prophylaxe und 7tägiger Therapie mit "Lipostabil".

Niere:

In allen 4 Untergruppen liegt eine starke Erniedrigung des Fettes vor. Es sind nur noch einzelne Fett-Tröpfchen zu finden. In den Tubulus-Epithelien ist kaum noch Fett vorhanden.

Leber:

Sehr starker Rückgang der Fettablagerung im Rattenfettversuch; nach 7 Tagen findet man praktisch keine Fett-Tropfen mehr. Im Olivenölversuch sind nur die 3-Tage-Werte erniedrigt, während die 7-Tage-Werte gleich hoch oder höher als die Werte der Kontrollversuche liegen. Die Verteilung und die Tropfengröße ist die gleiche wie in den bisherigen Versuchen.

Beurteilung

Fast immer sind die 3-Tage-Werte gegenüber den Kontrollversuchen stark erniedrigt. Die 7-Tage-Werte haben in Niere und Leber bei Rattenfett auch beträchtlich abgenommen, während sich die übrigen Werte in der Größenordnung der Kontrollwerte bewegen. Die Emulgierung des Fettes ist meistens sehr fein.

D. Diskussion

Die Wirksamkeit von essentiellen Cholinphospholipiden bei der Fettembolie ist in der Klinik oftmals beschrieben worden (LECHNER, HOSSLI u. GATTIKER, ORLOWSKI u. TOMZA, BROSS u. Mitarb., LECHNER u. SCHUSTER, TSCHERNE, BROSS u. KOZUSZEK, MAGERL u. TSCHERNE; siehe auch Tab. 1). Dabei berichten sämtliche Autoren auf Grund ausschließlich klinischer Erfahrungen über gute Ergebnisse und glauben, daß negative Erfahrungen nur durch eine ungenügende Dosierung zu erklären seien. Einschränkend wird jedoch meistens noch mitgeteilt, daß gleichzeitig mit der Einführung der essentiellen Phospholipide die Therapie des Schockzustandes bei allen unfallverletzten Patienten durch Verabreichung großer Mengen Plasmaexpander usw. geändert wurde. Infolge der daraus bedingten Schwierigkeiten bei der Beurteilung klinischer Ergebnisse - das "Liposta-bil" kam nie alleine zur Anwendung - kann man aber keine exakte Aussage machen. Aus diesem Grunde sollte der Tierversuch dazu herangezogen werden. Experimentell wurde an Hunden und Kaninchen die Wirksamkeit der Phospholipide bestätigt (BROSS u. Mitarb., WEHNER).

Unsere Untersuchungen wurden jetzt an Ratten durchgeführt. Es handelt sich um eine andere Tierart mit völlig verschiedenem Fettstoffwechsel.

Die Einwirkung von " e s s e n t i e l l e n " C h o l i n p h o s p h o l i p i d e n auf eine Rattenfett- und Olivenölembolie ist nach unseren Versuchen unterschiedlich. Es zeigt sich, daß bei den mit Olivenöl behandelten Tieren der mittlere Fettgehalt in den untersuchten Organen (Lunge, Leber, Niere) kaum abfiel, in einigen Gruppen sogar anstieg. Wichtiger dürfte aber das Ergebnis der Rattenfettversuche sein, da es sich hier um die Einwirkung der Testsubstanz auf das körpereigene Fett handelt. Man stellt hier fest, daß ein Fettabfall gegenüber den Kontrollversuchen in stärkerem Ausmaß nur nach 3 Tagen in den Gruppen II und III (Prophylaxe, Prophylaxe und Therapie) zu beobachten ist, während die mittleren Werte nach 7 Tagen in der Größenordnung der Kontrollversuche liegen.

Ein wesentlicher Unterschied in der Behandlung mit "Lipostabil" und EPL in Reinsubstanz besteht nicht. Wir konnten beobachten, daß durch die prophylaktische Anwendung der Testsubstanzen die Symptome der FE bei den Ratten nach der intravenösen Fettinkektion stark gemildert waren. Es starben keine Ratten mehr, während in den Kontrollversuchen etwa 33 % der Ratten zugrunde gingen, wobei die Olivenöl- und Rattenfettgruppe zusammengenommen wurde. Entsprechend findet man auch durch die Prophylaxe in den histologischen Präparaten eine stärkere Emulgierung der Fett-Tropfen gegenüber den Kontrollversuchen. Das tritt am meisten in der Lunge in Erscheinung, ist

aber auch in der Niere ausgeprägt;in der Leber finden sich keine Unterschiede.

Unsere Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit denen von BROSS u. Mitarb. und WEHNER überein.

BROSS u. Mitarb. experimentierten mit Hunden. Als Fettsubstanz diente "Lipiodol 4o %" Lafay in der letalen Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht; "Lipostabil" wandten sie in einer Dosierung von o,33 ml/kg Körpergewicht 2mal täglich im Abstand von 12 Std. an. Die Fettverteilung werteten sie röntgenologisch aus. Es zeigte sich dabei nur eine Beteiligung der Lunge und des Herzens,während Gehirn, Leber, Milz und Nieren keine Spur von "Lipiodol" aufwiesen. Wir konnten dagegen bei den Ratten feststellen, daß Leber, Niere und Gehirn in jedem Fall stark mit Fett gefüllt waren.

Eine gute Beeinflussung der Krankheitserscheinungen der FE erreichten BROSS u. Mitarb. durch sofortiges Ansetzen der Therapie mit "Lipostabil" nach der Fettinjektion und durch die Prophylaxe. Es war eine schwächere Füllung der Lungengefäße festzustellen als in Experimenten, in denen mit der Therapie erst 6 Std. nach der Fettinjektion begonnen wurde. Dabei starben 2 Hunde innerhalb von 36 Std. Die beste Beeinflussung erreichten auch sie erst in der Gruppe der prophylaktisch behandelten Hunde, deren Zustand nach der Fettinjektion und in den folgenden Tagen zufriedenstellend war. Außerdem ließ sich eine wenig ausgeprägte Kontrastfüllung der Lungengefäße nachweisen.

WEHNER kommt ebenfalls auf Grund von Experimenten mit Hunden und Kaninchen zu der Feststellung,

daß "Lipostabil" einen Einfluß auf die Abnahme des Lungenfettgehaltes hat. So war 45 Minuten nach der intravenösen Injektion von 1 ml "Lipostabil"/kg Körpergewicht bei einem Hund, der "Jodipin" als Fettsubstanz erhalten hatte, die Lunge teilweise von Fett befreit; die großen Gefäßaufzweigungen erschienen nur noch wie benetzt, während die periphere Gefäßzeichnung etwas zugenommen hatte.

Wir konnten in unseren Versuchen ebenfalls feststellen, daß eine Emulgierung des Fettes durch das "Lipostabil" zustande kam. Bei den Versuchen mit Hunden war ebenso wie in unseren Rattenversuchen eine bessere Beeinflussung der FE durch die Prophylaxe eindeutig.

WEHNER erzielte bessere Erfolge als BROSS u. Mitarb. Das führt der Autor auf die Anwendung des Präparates in einem nur 8stündigen Abstand gegenüber einem 12stündigen bei BROSS zurück.

Während in unseren Kontrollversuchen noch größere Gefäße mit Fett gefüllt waren, verschob sich der Fettanteil in den 3 Versuchsgruppen mehr zur Peripherie in die feinsten Gefäße, wobei die größeren Gefäße nur noch kleinere wandständige Tröpfchen enthielten.

Vielleicht läßt sich aus dieser Tatsache erklären, daß der Fettanstieg, der in vielen Präparaten auffällt, rein optisch durch die feinere Verteilung zustande kommt. Dafür spricht ebenfalls, daß der Fettanteil hauptsächlich bei den nach 7 Tagen getöteten Tieren erhöht erscheint. Hier ist auch meistens eine stärkere Emulgierung zu beobachten.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte aber auch darin liegen, daß die Ratten nicht voll für diese Versuche geeignet sind, da ihre Reaktionsweise eventuell von der des menschlichen Körpers in bezug auf den Fetthaushalt zu verschieden ist.

Immerhin konnten wir mit den Rattenversuchen bessere Ergebnisse erzielen als WEHNER im Kaninchenversuch. Er konnte in der Gruppe der prophylaktisch behandelten Tiere nur einen vorübergehenden Erfolg verzeichnen, indem nämlich die Tiere 2 - 4 Tage am Leben blieben und die sonst beobachtete Tachypnoe ausblieb; in den übrigen Gruppen starben die Tiere innerhalb sehr kurzer Zeit.

Sowohl BROSS u. Mitarb. als auch WEHNER haben die Fettsubstanzen in der vollen letalen Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht angewandt, während wir absichtlich eine etwas niedrigere, nicht unbedingt letale Dosis von 1 ml/kg Körpergewicht anwandten. Verglichen mit Angaben von KOJO, WEGELIN und KRÖNKE, die eine Letaldosis von o,3 - o,7 ml/kg Körpergewicht angeben, ist diese Fettmenge sogar noch sehr hoch gewählt. Da es sich um verschiedene Tiere handelt, läßt sich nichts eindeutiges aussagen.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte muß man beachten, daß in den einzelnen Versuchsgruppen, besonders bei den 3-Tage-Werten der Gruppe I (Therapie), starke Schwankungen bestehen (sh. Tab. 2 und 3). Außerdem entsteht durch die jeweils untersuchte Anzahl von nur 6 Ratten eine relativ große Fehlerbreite. Die Schwankungen in den einzelnen Gruppen sind allerdings bei den

Prophylaxeversuchen (Gr. II u. III) weniger stark als bei den reinen Therapieversuchen. WEHNER führt die große Fehlerbreite auf die starken individuellen Schwankungen, die bei Versuchen in vivo leicht entstehen, zurück.

Der unterschiedliche Fettabfall zwischen Therapie- und Prophylaxeversuchen könnte u.a. darin begründet sein, daß eine unterschiedliche Dosierung vorlag. In der Versuchsgruppe I (Therapie) haben wir 1,25 ml/kg Körpergewicht "Lipostabil" pro Tag angewandt, während bei den Prophylaxeversuchen (Gr. II) täglich 2 mal 1,25 ml/kg Körpergewicht angewandt wurden, d.h. die doppelte Menge. Andererseits liegt vielleicht die Annahme näher, daß das "Lipostabil" auf das bereits die Gefäße verstopfende Fett (Therapieversuch) nicht in dem Maße einwirken kann wie auf die entstehenden in Bewegung befindlichen Fett-Tropfen. Diese Meinung vertritt auch LENGGENHAGER; er empfiehlt aus diesem Grunde zur FE-Therapie mit "Lipostabil", gleichzeitig eine Äthernarkose durchzuführen; das Fett soll dadurch in Bewegung kommen, so daß das "Lipostabil" nun erst seine Wirksamkeit entfalten kann. Diese Meinung wird unserer Ansicht nach auch durch die Angaben anderer Autoren erhärtet, die klinisch durch die prophylaktische Anwendung von "Lipostabil" bessere Erfolge erzielen als bei einer bereits manifestierten FE (LECHNER, MAGERL u. TSCHERNE, TSCHERNE, LENGGENHAGER, LECHNER u. SCHUSTER, BROSS u. Mitarb.

Auf Grund klinischer Beobachtungen vertritt TSCHERNE den Standpunkt, daß durch eine "Lipostabil"-Prophylaxe die FE zwar nicht immer verhindert wird, aber keine Todesfälle mehr auftreten.

Außerdem tritt die FE unter der Prophylaxe mit "Lipostabil" erst durchschnittlich 4,4 Tage nach dem Unfall auf, während sie ohne Prophylaxe nach durchschnittlich 2,6 Tagen auftritt. Jedoch wendet TSCHERNE wie auch viele andere Autoren zusätzlich "Rheomakrodex" zur Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation an.

Es scheint weiterhin wichtig zu sein, daß das "Lipostabil" vor allem bei einer manifestierten FE hoch genug dosiert wird. So verloren LECHNER und SCHUSTER 3 Patienten von 12 wegen ungenügender Dosierung; erst höhere Lipostabilgaben halfen, eine manifestierte FE zu bekämpfen. MAGERL u. TSCHERNE berichten, daß sie bei anfänglicher "Lipostabil"-Prophylaxe mit 2o - 4o ccm täglich über 4 Tage einige FEn nach Absetzen des Mittels beobachteten; nach einer Erhöhung der Dosis auf 4o - 6o ccm über 1o Tage verloren sie keinen Patienten mehr. Bei einer manifestierten FE haben sie das Präparat anfänglich mit 4o - 6o ccm angewandt; es starben 2 Patienten. Nach Erhöhung der Dosis auf 8o - 9o ccm konnten alle diagnostizierten Fälle geheilt werden. Für die Anwendung von etwa 8o ccm "Lipostabil" pro Tag tritt auch WEHNER ein, der die besten Erfolge bei einer 6stündigen Verabfolgung von "Lipostabil" verzeichnet.

BROSS u. Mitarb. sowie LECHNER gaben 2mal täglich 5 ccm über 2 Wochen prophylaktisch; therapeutisch erhöht LECHNER die Gaben auf 5mal täglich 5 ccm. Auch diese Autoren geben mit der geringen Dosierung gute Erfolge an.

Es steht jedenfalls fest, daß seit der Anwendung des Präparates "Lipostabil" weniger Todenfälle an FEn aufgetreten sind und daß die Zeitspanne zwischen Unfall und Auftreten einer FE sich vergrößert hat.

Die Wirksamkeit des "Lipostabil" ist sicherlich auch von der Dosierung abhängig. Jedenfalls gewinnt man aus der Literatur, wie schon oben angedeutet, unterschiedliche Angaben und Erfolge (LECHNER u. SCHUSTER, MAGERL u. TSCHERNE, WEHNER, BROSS u. Mitarb.). Es dürfte aus diesem Grunde interessant sein, einmal im Tierversuch die Dosierungsabhängigkeit von Phospholipiden in ihrer Wirksamkeit auf die experimentelle FE zu überprüfen.

Wir können durch unsere Versuche die Wirksamkeit des Mittels bestätigen. Interessant dabei ist, daß im wesentlichen der erste Fettansturm beeinflußt wird; in ausreichendem Maße allerdings nur durch die Prophylaxe: starker Fettabfall in den einzelnen Organen in den ersten 3 Tagen, der genügt, die Symptome der FE wesentliche zu mildern und die Organfunktion aufrechtzuerhalten; ebenso eine stärkere Emulgierung des Fettes.

Daraus läßt sich folgern, daß man das Präparat "Lipostabil" möglichst prophylaktisch,d.h. vom Zeitpunkt des Unfalles bis über die kritischen Tage hinweg anwenden sollte.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, inwieweit "essentielle" Cholinphospholipide (1. Lipostabil, 2. EPL in Reinsubstanz) eine experimentelle Fettembolie beeinflussen können. Untersucht wurden mit histologischer Technik Fettabbau und Emulgierung von Olivenöl und Rattenfett bei Ratten und das Ergebnis mit unbehandelten Tieren verglichen.

Die Experimente wurden an insgesamt 168 Ratten durchgeführt. Untersucht wurden:

1.) Einfluß einer reinen Therapie, d.h. parenterale Verabreichung der Medikamente nach Fettinjektion.
2.) Einfluß einer reinen Prophylaxe, d.h. mehrtägige Vorbehandlung der Tiere bis zur Fettinjektion ohne Nachbehandlung und
3.) Einfluß von Prophylaxe und Therapie, d.h. Vor und Nachbehandlung mit den Substanzen zum Zeitpunkt der Fettinjektion.

Ausgewertet wurden:
Sterberate,
klinischer Zustand der Tiere nach der Fettinjektion und histologische Schnitte von Lunge, Niere und Leber der Versuchstiere nach Anfärbung mit SudanIII.

Während die Wirksamkeit der Fettsubstanzen auf die experimentelle FE mit Olivenöl kein überzeugendes Ergebnis erbrachte, wurde die FE mit Rattenfett sehr gut beeinflußt. Insbesondere in den Versuchsreihen: Prophylaxe und Prophylaxe mit Therapie war ein deutlicher Fettabfall in den untersuchten Organen gegenüber den Kontrollgruppen zu verzeichnen, während in der Gruppe 'Ausschließliche Therapie' der Behandlungseffekt nur gering war.

In diesen beiden Gruppen (Prophylaxe, Prophylaxe und Therapie) waren weiterhin klinisch die Symptomatik der FE längst nicht so stark ausgeprägt wie bei den Tieren ohne Vorbehandlung.

Aus den Untersuchungen läßt sich in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden von BROSS u. Mitarb. und WEHNER, sowie den klinischen Ergebnissen vieler anderer Autoren folgern, daß "essentielle" Phospholipide bei der FE eine therapeutische Wirksamkeit besitzen. Die höchste Wirksamkeit zeigten die Untersuchungsreihen, bei denen vor und nach der Fettinjektion die Testsubstanzen angewandt wurden.

Für die Klinik bedeuten diese Untersuchungen, daß grundsätzlich alle Unfallverletzten, die hinsichtlich einer FE gefährdet sind, vom Zeitpunkt der Einlieferung über etwa eine Woche mit essentiellen Phospholipiden behandelt werden müssen. Hierdurch dürfte die Zahl der Fettembolien deutlich zu verringern sein, bzw. die FE sich klinisch nicht mehr manifestieren. Der Einfluß der Schocktherapie auf die Behandlung der FE ist jedoch nicht zu unterschätzen und darf nicht vernachlässigt werden.

F. Literaturverzeichnis:

1. ASCHOFF: Zit. bei NÖLLER: "Die sogenannte Fettembolie"
Bruns' Beitr. klin. Chir.
208 , 175 (1964)

2. BROSS, W., T. ORLOWSKI, R. BADURA: "Experimenteller Beitrag zur Frage der Therapie von Fettembolien"
Zbl. Chir. 86, 2075 (1961)

3. BROSS, W., O. BADER, T. BROSS, W. KOZUSZEK:
"Prophylaxe und Behandlung der Fettembolie"
Zbl. Chir. 88, 1578 (1963)

4. BROSS, W., W. KOZUSZEK: Aussprache auf der 83. Tagung der Dtsch. Ges. f. Chir. 1966
Langenb.Arch. klin. Chir.
316, 259 (1966)

5. BÜCHNER, CH.: "Traumatische Knohcenmarksembolie der Lungen" zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Fettembolie
Dtsch. med. Wschr. 29, 1390 (1964)

6. BUSCH, F.: Zit. bei BÜCHNER (s.o.)

7. FISCHER, J.H.: "Bone marrow Embolism" (Abstract)
Amer. J. Path. 27, 702 (1951)

8. FLICK, K., E. TRAUM: "Versuche über Fetteinschwemmung in das Blut bei Knochenbrüchen.
Dtsch.Z. Chir. 207, 16 (1927)

9. FUCHSIG, P.: "Neue Erkenntnisse in Pathogenese und Therapie der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir.
316, 243 (1966)

10. FULAR, W., E. KRAFT: "Prophylaxe der Fettembolie durch Blutdrucksenkung"
Langenb, Arch, klin. Chir.
278, 548 (1954)

11. FULAR, W., E. KRAFT: "Wechselwirkungen zwischen Fettembolie und Kreislauf"
Medizinische 1197 (1956)

12. GOLD, E.: Aussprache der Sitzung der Freien Vereinig. der Chir. Wiens, Nov. 1926
Zbl. Chir. 1176 (1927)

13. HARTMANN, F., U. FLECK: "Vergleichende chemische und histologische Analyse der Leberverfettung"
Klin. Wschr. 652 (1952)

14. HOLCZABEK, W.: "Fettembolie"- pathologisch-anatomisches Referat"
Langenb. Arch. klin. Chir. 316, 237 (1966)

15. HOSSLI, G., R. GATTIKER: "Aufgaben des Anästhesisten bei der Behandlung der Fettembolie"
Anästhesist 9, 285 (196o)

16. HUPE, K.: "Klinik der Fettembolie"
Fortschr. Med. 86, 263 (1968)

17. KARCHER, H.: "Die Fettembolie"
Langenbecks Arch. Chir. 296, 61 (196o)

18. KAULBACH, W., K. BEMMIMGER: "Experimentelle Fettembolie mit elektrokardiographischen und histologischen Untersuchungen"
Langenb. Arch. klin. Chir. 3oo, 48 (1962)

19. KAULBACH, W.: "Nierenversagen bei Fettembolie"
Bruns' Beitr. klin. Chir. 2o7, 487 (1963)

2o. KESSLER, M., H. LEIBE, F. KAMPRAD: "Erfahrungen mit dem Präparat "Lipostabil" bei der Behandlung der Fettembolie
Zbl. Chir. 9o, 2o6 (1965)

21. KOSLOWSKI, L.: Langenb. Arch. klin. Chir. 316, 257 (1966)

22. KRÖNKE, E.: "Die Bedeutung der Lipase in der Pathogenese der traumatischen Fettembolie" Langenb. Arch. klin. Chir. 283, 466 (1956)

23. KRÖNKE, E.: "Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Fettembolie" Langenb. Arch. klin. Chir. 285, 3o8 (1957)

24. KRÖNKE, E.: "Zur Pathophysiologie der Fettembolie" Langenb. Arch. klin. Chir. 287, 681 (1957)

25. LASCH, H.G.: "Alimentäre Fettzufuhr und Blutgerinnung" Med. Welt 7, 324 (1961)

26. LECHNER, F.: "Beitrag zur Behandlung der Fettembolie" Med. Mschr. 1o, 644 (1959)

27. LECHNER, F., J. SCHUSTER: "Die Fettembolie und ihre gezielte Behandlung mit "essentiellen" Phospholipiden (EPL-Substanz)" Chir. Praxis 7, 13 (1963)

28. LENGGENHAGER, K.: "Wirkungsweise der Luft- und Fettembolie" Schweiz. med. Wschr. 15, 146 (1934)

29. LENGGENHAGER, K.: "Über ein Spätsymptom bei Fettembolie" Schweiz. med. Wschr. 71, 38 (1941)

3o. LENGGENHAGER, K.: "Physikalische Grundlagen zur Wirkungsweise und Therapie der Fettembolie" Langenb. Arch. klin. Chir. 316, 253 (1966)

31. MAGERL, F., H. TSCHERNE: "Zur Diagnose, Therapie und Prophylaxe der Fettembolie"
Langenb. Arch. klin. Chir. 314, 292 (1966)

32. MONTGOMERY, P.O.: "Discussion about "Bone marrow embolism"
Amer. J. Path. 27, 7o1 (1951)

33. MOSER, H., P. WURNIG: " Ergebnisse experimenteller Untersuchungen und klinischer Beobachtungen bei Fettembolie"
Ein Beitrag zur Pathophysiologie und Therapie.
Langenb. Arch. klin. Chir. 278, 72 (1954)

34. NÖLLER, F.: "Die sogenannte Fettembolie"
Bruns' Beitr. klin. Chir. 2o8, 175 (1964)

35. OPPOLZER, R.: Zbl. Chir. 65, 1o76 (1938)

36. ORLOWSKI, T., J. TOMZA: "Zur Behandlung der Fettembolie"
Med. Mschr. 17, 583 (1963)

37. PELTIER, L.F.: "The Diagnosis of fat embolism"
Surg. Gyn. Obstet. 121, 371 (1965)

38. RAPPAPORT, H.: Amer. J. Path. 27, 7o1 (1951)

39. RAPPERT, E.: "Die Blutfettbestimmung als Hilfsmittel für die Diagnose und Prognose der Fettembolie"
Zbl. Chir. 64, 387 (1937)

4o. RAPPERT, E.: "Fettembolie und ihre Behandlung"
Dtsch. Z. Chir. 25o, 276 (1938)

41. REHM, J.: "Druckmessungen im Knochenmarkraum und Bestimmung des Gesamtfettgehaltes in den abführenden Venen bei Küntschernagelung"
Langenb. Arch. klin. Chir. 283, 452 (1956)

42. REHN, J.: "Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der Fettembolie beim Knochenbruch" Langenb. Arch. klin. Chir. 285, 23o (1957)

43. SCHUBERTH, O.: Aussprache auf der 74. Tagung der Dtsch. Ges. f. Chir. Langenb. Arch. klin. Chir. 287, 686 (1957)

44. SCRIBA, J.: Zit. bei NÖLLER (s.o.) Dtsch. Z. Chir. 12, 118 (188o)

45. STICH, R.: "Die klinische Bedeutung der Fettembolie (FE)" Langenb. Arch. klin. Chir. 287, 669 (1957)

46. TSCHERNE, H.: Langenb. Arch. klin. Chir. 316, 26o (1966)

47. WEHNER, W.: "Die Fettembolie" VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968

Lebenslauf

Am 2o.3.1944 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Hans Roth und seiner Ehefrau, geb. Dobberahn, in Nordhausen im Harz geboren. Ich lebte zunächst zwei Jahre mit meiner Mutter in Hötzum bei Braunschweig. 1946 zogen meine Eltern mit mir nach Neunkirchen, Krs. Siegen. Dort wurde ich Ostern 195o in die Volksschule eingeschult. Ab Ostern 1954 besuchte ich das Staatl. Neusprl. Gymnasium in Betzdorf an der Sieg, dort bestand ich im Frühjahr 1963 das Abitur.

Im Sommer-Semester 1963 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Münster auf. Nach dem Sommer-Semester 1965 absolvierte ich die zahnärztliche Vorprüfung in Münster. Im Winter-Semester 1965/66 verlegte ich meinen Studienplatz nach Marburg/Lahn und legte dort im Juli 1968 das Staatsexamen ab.

Im Augenblick habe ich eine Assistentenstelle in einer freien Zahnarztpraxis in Kevelaer.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich dem ehemaligen Leiter der Klinik Herrn Prof. Dr.med. M. Schwaiger und dem jetzigen Leiter Herrn Prof.Dr.med. H. Hamelmann recht herzlich danken, daß sie mir die Ausführung der Arbeit an ihrer Klinik ermöglicht haben.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Hupe danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas, der Abbildungen und für seine Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso danke ich meinem Condoktoranden Herrn Gent für die aufopferungsvolle Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Der Med.-Techn.-Assistentin Frl. Novack darf ich ganz herzlich für die tatkräftige Unterstützung bei den labortechnischen Arbeiten danken.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Münster:

Issel, Marxkors, Brettschneider, Kappler, Hoppe, Rensch, Becher, Schütz, Müller-Limmroth, Caspers, Klemm, Micheel, Eichner, Pauleikhoff, Rauen, Lerche, Lehnartz, Pieper, Menne.

in Marburg:

Heuser, Hering, Pantke, Janke, Pfütz, Hennis, Gedigk, Schmid, Dölle, Rodeck, Staib, Siegert, Schiff, Mann, Lang, Cleve, Kreutz, Strohmeyer, Marx, Salfeld, Streicher, Niemeyer, Bommer, Lehmann-Grube, Korb.